

На правах рукописи



Бухарина Айгуль Булатовна

**ИОНИЗАЦИЯ МОЛЕКУЛ ИЗЛУЧЕНИЕМ ЛАЗЕРНОЙ
ПЛАЗМЫ В МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ ЛЕТУЧИХ
ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

1.3.19. Лазерная физика

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата
физико-математических наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральный исследовательский центр «Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук»

Научный руководитель Никифоров Сергей Михайлович, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, и.о. заведующего лабораторией лазерной диагностики отдела колебаний Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук»

Официальные оппоненты: Алексей Александрович Сысоев, доктор физико-математических наук, профессор Отделения нанотехнологий в электронике, спинтронике и фотонике офиса образовательных программ федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

Ищенко Анатолий Александрович, доктор химических наук, профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА-Российский технологический университет», Заведующий кафедрой аналитической химии имени И.П. Алимарина Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук

Защита диссертации состоится 12 октября 2022 года в 15 часов на заседании диссертационного совета 24.1.223.01 при Институте общей физики им. А.М. Прохорова РАН по адресу г. Москва 119991, ул. Вавилова, 38, корп. 1, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОФ РАН.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.223.01
канд. физ.-мат. наук
тел. +7(499) 503-8147

 В.М. Кузькин

I. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы работы

Масс-спектрометрия органических соединений в последнее время становится одним из широко применяемых методов исследования в биологии, медицине, химии, экологии. В силу огромного разнообразия физико-химических свойств органических соединений, одной из основных проблем при разработке методов анализа становится процесс получения ионов в ионном источнике масс-спектрометра. В настоящее время широко применяются ионные источники, работающие при атмосферном давлении и использующие различные принципы ионизации. К ним относится источник, реализующий метод ионизации летучих органических соединений (ЛОС) импульсным излучением лазерной плазмы, предложенный ранее в Лаборатории лазерной диагностики ИОФРАН и получивший название Atmospheric Pressure Laser Plasma Irradiation, APLPI [1]. В первых работах была показана возможность его применения для анализа органических соединений, однако детального исследования механизмов образования ионов в различных условиях не проводилось.

Одним из важных и перспективных направлений использования данного метода ионизации является масс-спектрометрия ЛОС биологических объектов, направленная на применение в медицине, биологии, экологии. Метод позволяет проводить анализ без пробоподготовки, что резко сокращает время анализа. При этом применение для ионизации ЛОС лазерной плазмы - импульсного источника излучения с широким спектром позволяет ионизовать практически любые органические соединения, что обеспечивает как «широкополосность» анализа, так и высокую чувствительность.

Образование ионов органических соединений происходит при атмосферном давлении газов в ионном источнике масс-спектрометра. Для определения параметров источника необходимо исследовать каналы

формирования ионов и влияния состава газов на процесс ионизации. Это позволит определить условия, при которых реализуется высокая чувствительность метода. Влияние состава газов на процесс образования ионов ранее не исследовалось.

Актуальной задачей является демонстрация возможности применения метода для выявления патологических изменений организма на основе анализа масс-спектров ЛОС. В этом случае может быть реализовано важное преимущество рассматриваемого метода – возможность ионизации органических соединений различного состава с высокой эффективностью. Успешное решение этой задачи позволит применить результаты в клинических условиях для диагностики патологических процессов. В настоящее время одним из перспективных подходов в этой области является применение методов машинного обучения и методов математической статистики к обработке масс-спектрометрических данных.

Цели и задачи работы

Целью данной работы является: разработка метода лазерной масс-спектрометрии для анализа летучих органических соединений биологических образцов. Для достижения заявленной цели были поставлены и решены следующие **задачи**:

1. Выбор лазера для создания плазмы, обеспечивающей эффективную ионизацию летучих органических соединений в ионном источнике масс-спектрометра. Определение временных и спектральных характеристик излучения лазерной плазмы, создаваемой на поверхности металлической мишени излучением выбранного лазера.

2. Определение каналов образования положительных ионов ЛОС, принадлежащих к различным химическим классам и образующихся в воздухе, азоте и аргоне под действием излучения лазерной плазмы.

3. Определение основных аналитических характеристик метода: пределов обнаружения, чувствительности, вероятности ионизации молекул

органических соединений в ионном источнике при атмосферном давлении воздуха, азота и аргона.

4. Исследование применимости разработанного метода детектирования ЛОС жидких биологических образцов без пробоподготовки для выявления патологических изменений организма.

Научная новизна

1. Впервые проанализированы каналы формирования ионов органических соединений различных классов при ионизации импульсным УФ излучением лазерной плазмы, создаваемой на поверхности металла, в воздухе, азоте и аргоне при атмосферном давлении. Показано, что в зависимости от химического класса органического соединения и состава газовой среды основными положительными ионами ЛОС являются протонированные молекулы, молекулярные ионы и продукты реакций электрофильного присоединения и окисления.

2. Впервые определены основные аналитические характеристики метода: эффективность ионизации, чувствительность и предел обнаружения при детектировании органических соединений различных химических классов в аргоне, азоте и воздухе.

3. Разработан метод масс-спектрометрического анализа жидких биологических образцов, основанный на ионизации летучих органических соединений в аргоне при атмосферном давлении импульсным УФ излучением лазерной плазмы.

4. Предложенный метод впервые применен для анализа ЛОС жидких биологических образцов. Показана возможность выявления патологических процессов в организме по изменению масс-спектров ЛОС.

Положения, выносимые на защиту:

1. Излучение лазерной плазмы, спектр которого на начальном этапе существования плазмы находится в области вакуумного ультрафиолета, обеспечивает фотоионизацию соединений в газе.

2. Эффективность образования ионов ЛОС в методе APLPI определяется условиями распространения УФ излучения в газовой среде.

3. Первичными ионами, образующимися под действием импульсного УФ излучения лазерной плазмы в газах, являются ионы молекул воды, азота, кислорода и аргона, присутствующие в газах в виде примесей.

4. Образование положительных ионов ЛОС в методе APLPI зависит от химических свойств соединений и происходит, помимо протонного обмена, путем фотоионизации, электрофильного присоединения и окисления с последующей ионизацией.

5. Анализ полученных методом APLPI масс-спектров позволяет выявлять патологические процессы в живых организмах.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основе проведенных исследований в данной работе показано, что ионизация летучих органических соединений ультрафиолетовым излучением лазерной плазмы является эффективным и перспективным методом получения ионов. Практическая ценность работы заключается в демонстрации возможности проведения масс-спектрометрического анализа ЛОС биологических образцов без пробоподготовки за время менее 3-х минут. Разработанный метод может успешно применяться для анализа реальных биологических объектов, в частности, для выявления патологий животных и человека по масс-спектрам ЛОС.

Достоверность и методы исследования

Достоверность и надежность представленных в диссертационной работе результатов обеспечивается использованием современного оборудования, воспроизводимостью экспериментальных результатов и подтверждается апробацией работы в научных статьях и конференциях. Состав и чистота исследуемых аналитов и газовых сред подтверждаются паспортами образцов, составленных производителями.

Личный вклад автора

Все изложенные в диссертации оригинальные результаты получены лично автором, либо при его непосредственном участии. Автором был проведен критический анализ научной литературы. Исследования, результаты которых приведены в данной работе, были выполнены лично автором или при определяющем его участии и заключались в разработке методов исследования, проектировании и сборке системы подачи проб, проведении необходимых расчетов, экспериментальных измерений и обработке масс-спектрометрических данных. Автор принимал непосредственное участие в обсуждении полученных результатов, презентации результатов на конференциях и оформлении их в виде научных публикаций. Работа выполнялась в Институте общей физики им. А.М. Прохорова Российской Академии Наук в Лаборатории лазерной диагностики.

Апробация работы

Основные результаты проведенных в работе исследований докладывались автором лично в 13 докладах на международных и всероссийских конференциях, в том числе: Всероссийских конференциях с международным участием «Масс-спектрометрия и ее прикладные проблемы» (2019, 2021); Школах-конференциях молодых учёных «Прохоровские недели» (2018-2021); Конференциях МФТИ, (2018-2020); 18,19 International Conferences Laser Optics, Международных конференциях по фотонике и информационной оптике (2019, 2020); Международной конференции «Лазерные, плазменные исследования и технологии» ЛаПлаз-2019. На школах-конференциях молодых ученых «Прохоровские недели» в 2018 и 2019 году диссертант был награжден почетными грамотами за доклады.

По теме диссертации опубликовано 8 работ в рецензируемых журналах, входящих в базы цитирования WoS и Scopus, из них 3 статьи в изданиях, включенных в перечень рецензированных научных изданий ВАК.

Структура и объём работы

Диссертация состоит из введения, 3 глав и заключения. Список литературы содержит 172 наименования. Объём диссертации 113 страниц, в том числе 46 рисунков и 9 таблиц.

II. СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** формулируется цель и задачи работы, показана научная новизна и значимость полученных результатов, перечислены защищаемые положения и приводится краткое содержание диссертационной работы по главам.

В **главе 1**, являющейся обзором литературы, представлен анализ основных процессов формирования плазмы на поверхности металлической мишени создаваемой субнаносекундным лазерным излучением, по литературным данным был проведен анализ основных процессов, приводящих к ионизации летучих органических соединений, рассмотрены основные методы получения ионов в масс-спектрометрии ЛОС, описаны каналы ионизации рассмотренных методов. Анализ литературных данных показал, что предложенный метод ионизации ЛОС излучением лазерной плазмы (Atmospheric Pressure Laser Plasma Irradiation, APLPI [1]) является перспективным для применения в масс-спектрометрии. Однако, важные для развития метода вопросы не были изучены. Такими вопросами являются: характеристика лазерной плазмы как источника излучения, влияние состава газа, в котором происходит ионизация ЛОС при атмосферном давлении. Наконец важными характеристиками метода, ранее не определёнными экспериментально, являются пределы обнаружения и чувствительности метода.

Глава 2 посвящена описанию метода масс-спектрометрического анализа летучих органических соединений при атмосферном давлении без пробоподготовки, основанного на ионизации органических соединений ультрафиолетовым излучением лазерно-индуцированной плазмы на

поверхности металлической мишени [2,3]. В этой главе описана схема экспериментальной установки (Рисунок 1). Установка состоит из времяпролетного масс-спектрометра с транспортным квадруполем (1), камеры ионизации (2) с вращающейся металлической мишенью (3) для создания плазмы (4), Nd:YAG лазера (5) и устройств подачи газа и анализита. В эксперименте использовались газы - азот 99.999, аргон 99.995 и воздух при давлении в камере, близком к атмосферному, расход газа контролировался ротаметром (6) и составлял 5-7 см³/сек. Для подачи анализитов использовался кварцевый капилляр (7) с внутренним диаметром 100 мкм с дополнительным резервуаром с мягкими стенками (8) и ампулой с анализитом (9). Поток анализита регулировался за счет изменения перепада давления на капилляре в диапазоне 3-30 Торр. Поток анализита рассчитывался исходя из предположения, что в ампуле создается давление насыщенных паров. Перепад давления между ампулой с анализируемым веществом и камерой ионизации, измерялся манометром (10) и поддерживался неизменным в течение эксперимента.

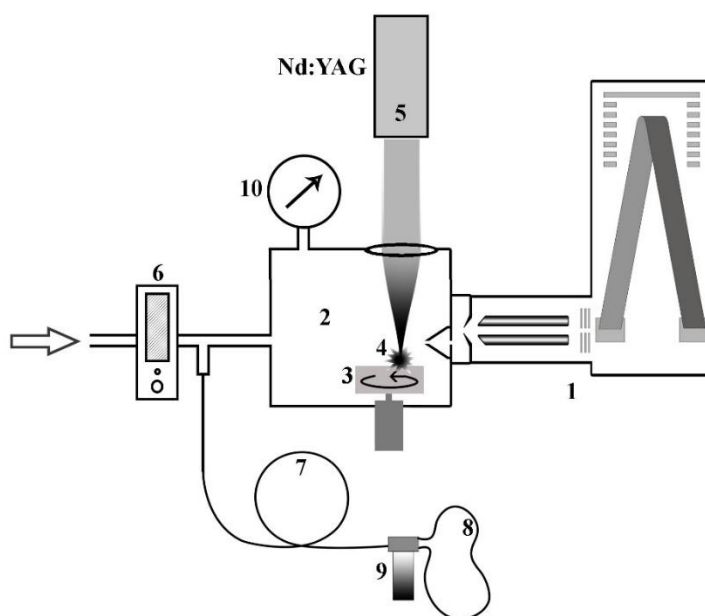


Рисунок 1 - Схема экспериментальной установки: 1 – масс-спектрометр, 2 – камера ионизации, 3 – вращающаяся металлическая мишень, 4 – лазерная плазма, 5 – Nd:YAG лазер, 6 – ротаметр, 7 – кварцевый капилляр, 8 – резервуар с мягкими стенками, 9 - ампула с анализитом, 10 - манометр

С помощью эмиссионной спектроскопии определены параметры оптического излучения лазерной плазмы, создаваемой при воздействия импульсного лазерного излучения Nd:YAG лазера с длиной волны 1064 нм, плотностью мощности ~ 70 ГВт/см² и энергией импульса 250 мкДж. В первые несколько наносекунд спектр излучения плазмы (Рисунок 2 а) не содержит выраженных спектральных линий и может быть описан как спектр излучения черного тела с некоторой температурой. Для оценки температуры использовалась известная процедура, основанная на том, что для времени, превышающего длительность лазерного импульса спектр плазмы можно представить как сумму набора линий атомов материала мишени и континуума. Температуру атомов можно определить по населенности соответствующих уровней (Рисунок 2 б), используя больцмановскую зависимость, и приравнять ее к температуре континуума, спектр которого описывается формулой Планка. Далее по формуле Планка определить температуру на начальном участке разлета, когда спектральные линии не наблюдаются. Такая оценка, выполненная для плазмы, генерируемой на мишени из нержавеющей стали, дает значение температуры в первые 5 наносекунд может достигать $5 \cdot 10^4$ К [4].

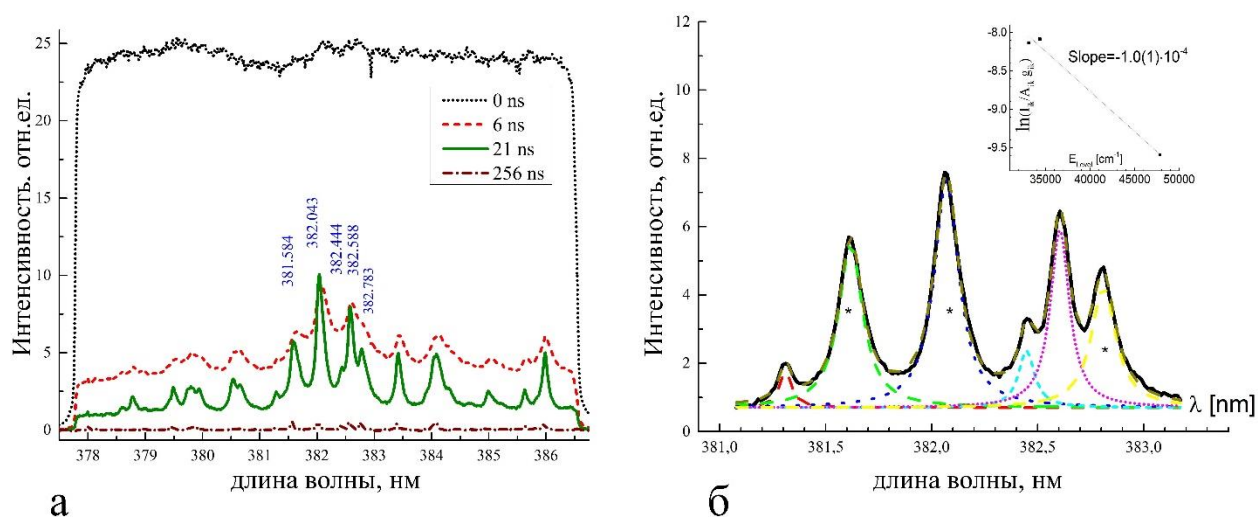


Рисунок 2 - (а) Спектры лазерной плазмы в диапазоне длин волн (378-387 нм), для различных значений задержки между лазерным импульсом и стробом-импульсом.(б) Аппроксимация участка спектра (381- 383 нм) и больцмановская зависимость для определения температуры из экспериментальных данных (на врезке).

Спектр излучения такого черного тела с температурой $5 \cdot 10^4$ К лежит в области ультрафиолета, поэтому сделано предположение, что основным ионизирующим фактором при атмосферном давлении окружающего газа является УФ излучение лазерной плазмы. Это излучение может распространяться на значительное расстояние от плазменного сгустка, вызывая ионизацию аналита как непосредственно, так и через вторичные реакции. На Рисунке 3 приведены спектральные зависимости сечения поглощения газов, используемых в эксперименте, построенные по данным [5–7]. Так как относительная концентрация аналитов в эксперименте не превышала 10^{-6} , их присутствие практически не влияет на распределение излучения в камере ионизации.

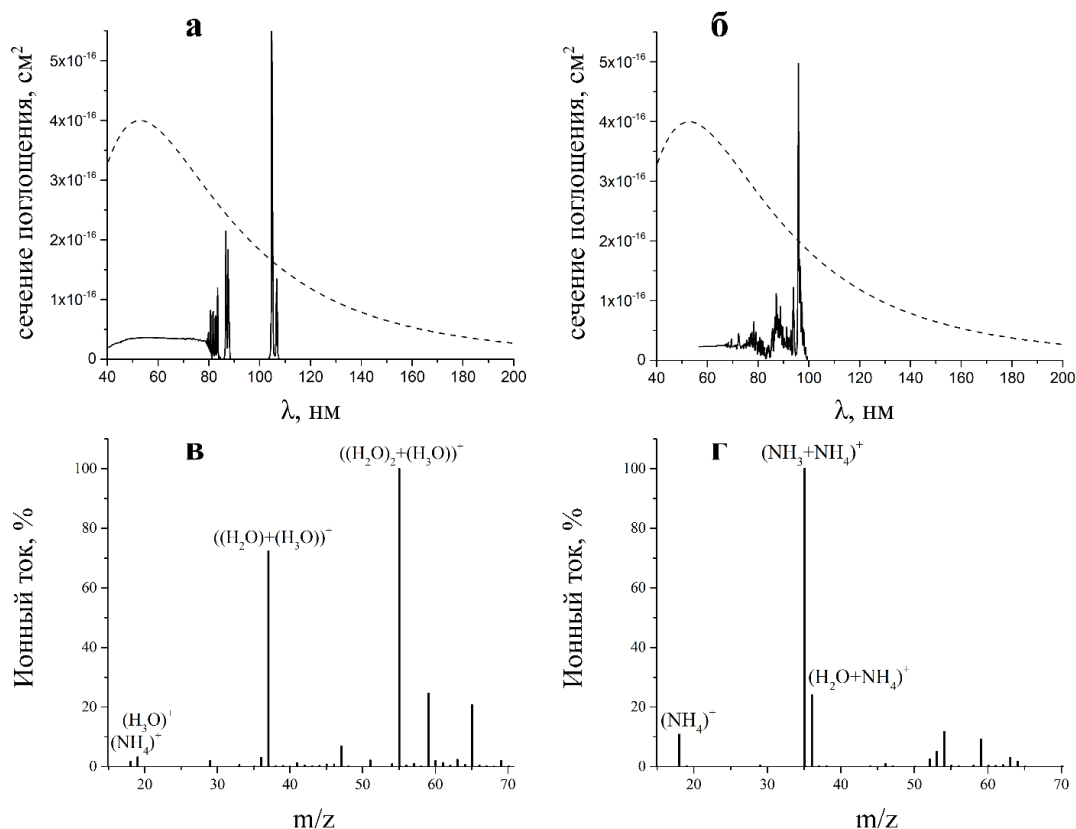


Рисунок 3 – Спектральная зависимость сечения поглощения: (а) аргона, (б) азота, (пунктирной линией на показан спектр излучения черного тела с температурой 5 эВ); масс-спектры, полученные в среде (в) аргона и (г) азота.

Показано, что при использовании высокочистого аргона область, подвергающаяся засветке УФ излучением с длиной волны более 90 нм

(энергия кванта до 13.8 эВ), составляет несколько сантиметров, что сравнимо с размером камеры ионного источника. В этой области возможно образование как молекулярных ионов воды (потенциал ионизации 12.62 эВ [8]), так и молекулярных ионов аналитов путем однофотонной ионизации. Показано, что изменение состава газовой среды при атмосферном давлении приводит к изменению каналов ионизации за счет изменения спектрального состава ионизирующего излучения.

В разделе 2.4 для обоснования выбора лазера, создающего лазерную плазму, проведена оценка влияния изменения частоты и энергии излучения лазера на изменение ионного тока ионов аналита. Для этого были проведены эксперименты по ионизации паров изопропилового спирта в потоке аргона при атмосферном давлении. Из полученной зависимости (Рисунок 4 а) видно, что выход ионов перестает зависеть от энергии лазерного импульса начиная с 200 мкДж, что соответствует плотности энергии на мишени 7 Дж/см². Работа в области насыщения зависимости выхода ионов аналита позволяет снизить влияние нестабильности плазмы на выход ионов и понизить порог обнаружения метода. Из графика на Рисунке 4 б видно, что изменение частоты следования лазерных импульсов в диапазоне от 1 до 300 Гц приводит к практически линейному увеличению как ионного тока аналита, так и полного ионного тока.

Проведенные эксперименты позволяют выбрать параметры излучения для создания плазмы в ионном источнике. Для обеспечения стабильности измерений плотность энергии лазерного излучения на металлической мишени должна составлять более 7 Дж/см² при длительности импульса 0,5 нс, что при выбранной геометрии оптической системы соответствует энергии лазерного импульса 200 мкДж. Линейная зависимость выхода ионов от частоты следования импульсов позволяет увеличивать ионный ток и, соответственно, снижать порог обнаружения прибора путем повышения этой частоты до максимального значения, ограниченного, по-видимому, временем рекомбинации ионов в потоке газа.

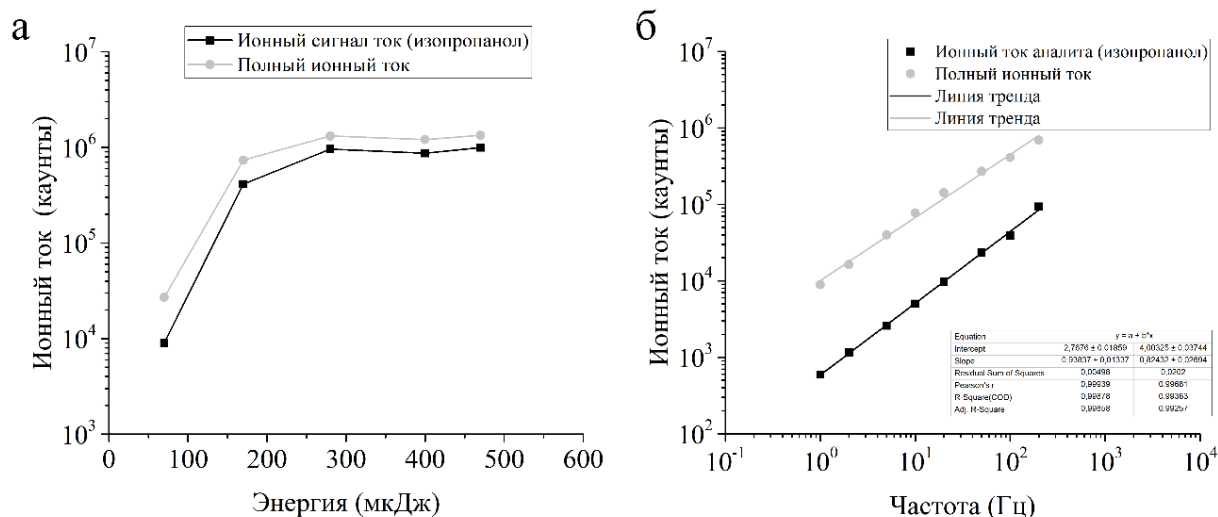


Рисунок 4 - (а) - Зависимость полного ионного тока и тока ионов изопропилового спирта от энергии импульса лазера. (б) - Зависимость ионного тока ионов аналита и полного ионного тока в потоке аргона от частоты следования лазерных импульсов

В разделе 2.7 На основе анализа масс-спектров химических соединений различных классов определены основные каналы образования ионов. Ими являются: реакция передачи протона с образованием протонированных молекул; при ионизации в воздухе для кислородсодержащих соединений (спиртов, эфиров, кетонов и карбоновых кислот) характерно образование аддуктов с аммонием $[M+NH_4]^+$, для азотсодержащих соединений (анилина, пиридина) более вероятно образование аддуктов с гидроксонием $[M+H_3O]^+$; фотоионизация с образованием молекулярных ионов; ионы неполярных соединений, таких как углеводороды, образуются путем предварительного окисления и последующей ионизации окисленных молекул. Показано, что аммиак, регистрируемый в ряде случаев в качестве аддукта, синтезируется непосредственно камере ионизации [9].

В разделе 2.8 приведены результаты сравнительного исследования влияния газов на эффективность ионизации органических соединений. Эксперименты проводились в воздухе, азоте и аргоне (Таблица 1). За единицу принимали эффективность ионизации в атмосфере аргона, а ионный ток определяли как сумму площадей под всеми пиками в масс-спектре, связанными с регистрируемым соединением. Минимальная эффективность

ионизации была получена при заполнении камеры ионизации воздухом, максимальная – при использовании аргона [9]. Это различие, вероятно, связано с особенностями распространения ультрафиолетового излучения в разных средах.

Таблица 1 - Относительная эффективность ионизации в различных газовых средах

Аналиты	Относительная эффективность ионизации		
	В аргоне	В азоте	В воздухе
Гексан	1	0.60	0.23
Ацетон	1	0.18	0.10
Пиридин	1	0.02	0.01
Толуол	1	0.02	0.04
N-пентил ацетат	1	0.004	0.02
Анилин	1	0.03	0.02
Ацетонитрил	1	0.75	0.39
ДМФА	1	0.14	0.41
Трет-бутанол	1	0.32	0.49
Изобутанол	1	0.28	0.41
Триэтиламин	1	0.32	0.66

На Рисунке 5 а приведена зависимость амплитуды ионного тока от концентрации молекул аналита в потоке аргона для триэтиламина и соответствующее уравнение прямой, а на Рисунке 5 б – масс-спектр аналита. Аналогичные измерения были проведены для всех исследуемых аналитов. Используя коэффициенты уравнения, были вычислены пределы обнаружения, чувствительность и вероятность ионизации для анализируемых аналитов [10].

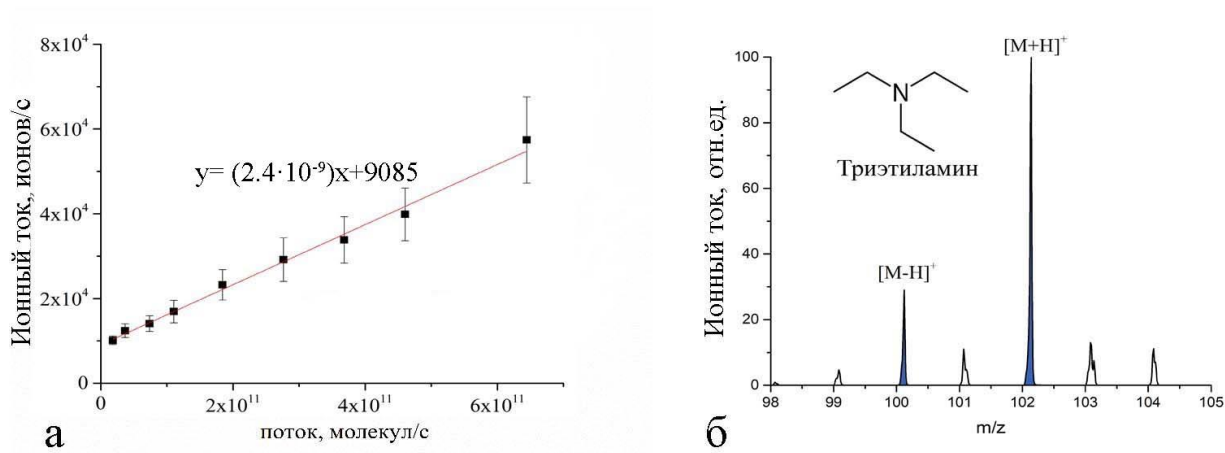


Рисунок 5 - Калибровочная прямая для триэтиламина (а), масс-спектр триэтиламина (б)

На Рисунке 6 приведены полученные значения вероятности образования ионов аналитов в зависимости от энергии сродства к протону и потенциала ионизации.

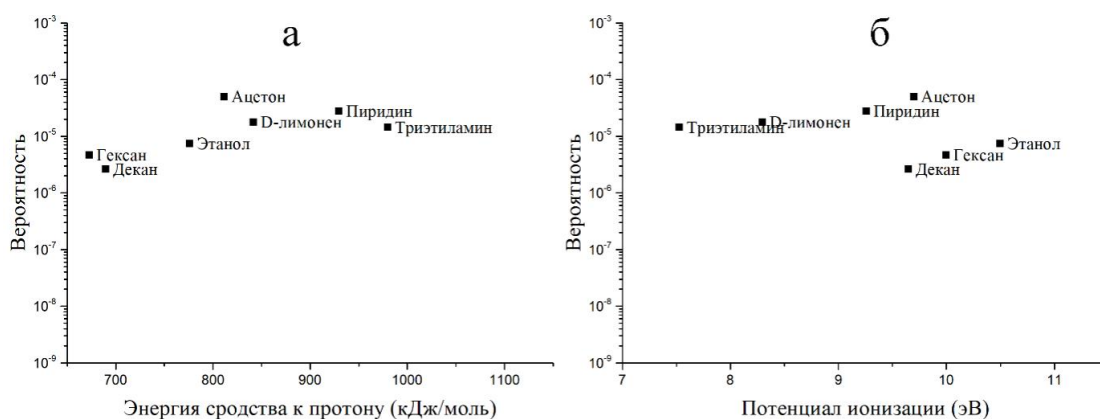


Рисунок 6 – Зависимость вероятности ионизации для ряда аналитов от энергии сродства к протону (а) и потенциала ионизации при ионизации в аргоне (б).

Полученные результаты показывают, что для всех исследованных соединений вероятность образования иона слабо зависит от энергии сродства к протону и потенциала ионизации молекулы. По литературным данным проведено сравнение значений чувствительности, полученных разработанным методом и методами, применяемыми в настоящее время для анализа ЛОС: Proton transfer reaction (PTR) и Selected Ion Flow tube (SIFT). Показано, что значения чувствительности, полученные в данной работе, более чем в 10 раз превышают чувствительность имеющихся сейчас серийных приборов [11]. Таким образом, удалось получить ионный

источник, обеспечивающий ионизацию различных классов химических соединений с близкой эффективностью за счет существования нескольких каналов образования ионов.

Глава 3 посвящена применению разработанного метода масс-спектрометрического анализа летучих органических соединений реальных биологических объектов без пробоподготовки [2,12,13]. Для этого было разработано устройство ввода пробы в камеру ионизации (Рисунок 7). Устройство позволяет подсоединять микробирку (7) с анализируемым образцом к камере ионизации через герметичный разъем и продувать ее потоком аргона. ЛОС образца транспортируются потоком газа-носителя в камеру к области ионизации. Поток газа-носителя был разделен таким образом, что 90% потока поступало непосредственно в камеру, а 10% проходило через пробирку с образцом. Чтобы исключить попадание в камеру окружающего атмосферного воздуха при смене пробирок с образцами в камере поддерживалось избыточное давление 30 торр.

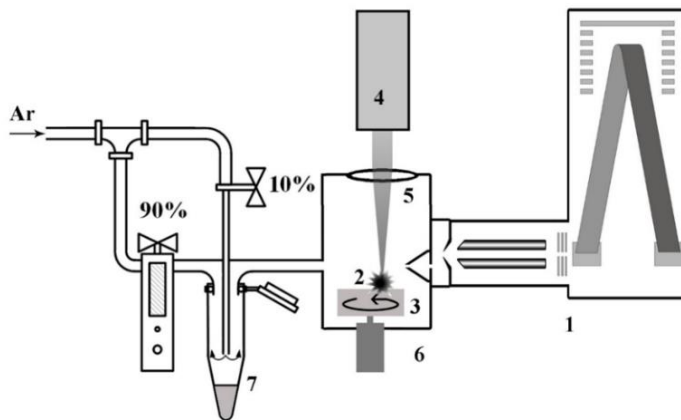


Рисунок 7- Схема установки для анализа ЛОС. 1– времяпролетный масс-анализатор, 2 – лазерная плазма, 3 – вращающаяся металлическая мишень, 4 – Nd:YAG лазер, 5 – фокусирующая линза, 6 – камера ионизации, 7 – микроцентрифужная пробирка.

Первый эксперимент был направлен на определение возможности выявления больных животных по масс-спектрам ЛОС мочи. Были получены масс-спектры ЛОС мочи трех групп мышей (BDF-f1, 4 месяца, самцы): перевитых тканью здоровой печени, перевитых тканью гепатокарциномы и интактной группы [14]. К полученным масс-спектрам ЛОС из проб мочи был

применен метод главных компонент, результат приведен на Рисунке 8, разделение областей проводилось с методом логистической регрессии.

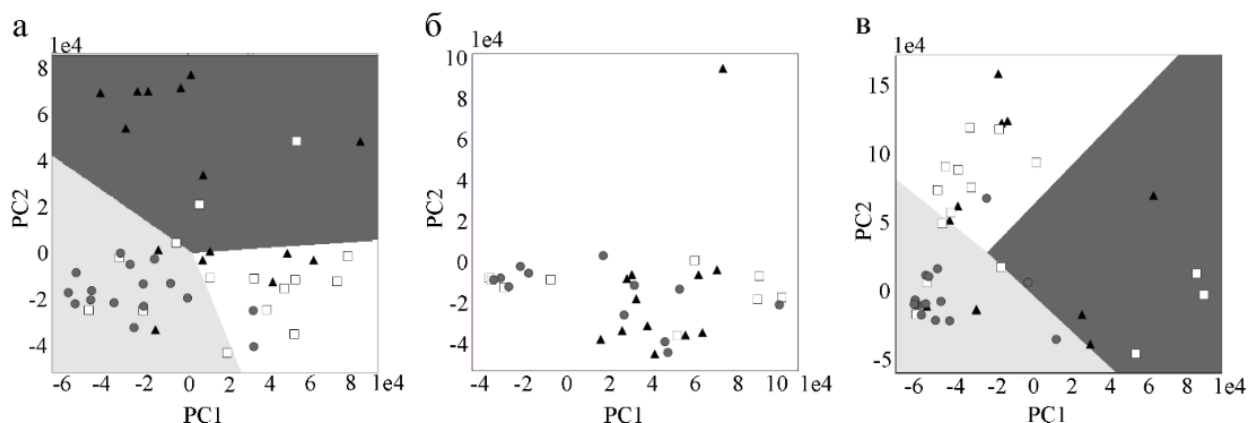


Рисунок 8 – Результаты применения метода главных компонент для 3х групп по дням после перевивки ткани: а – 1-3 день, б – 4-5 день, в – 7-8 день. Белые квадраты – пробы мочи интактных мышей, серые круги – пробы мочи мышей с перевитой тканью здоровой печени, черные треугольники – пробы мочи мышей с перевитой тканью гепатокарциномы.

Из рисунков видно, что пробы мочи мышей с перевитой гепатокарциномой устойчиво выделяются на 1-3 и 7-8 день после перевивки. На 4-5 день нет разделения по типу проб. Результаты коррелируют с экспериментами, проведенными с аналогичными пробами при помощи специально обученных собак [14–16].

Второй эксперимент был направлен на определение возможности выявления по образцам мочи детей с врожденными уропатиями. Были зарегистрированы масс-спектры ЛОС мочи детей с патологией и контрольной группы. В полученных масс-спектрах были выделены те пики, которые присутствовали во всех образцах. С помощью критерия Краскела-Уоллиса выделены пики, значение интенсивностей которых различны для групп больные/здоровые. К 11 наиболее информативным пикам ($p < 0,005$) для визуализации в двумерном пространстве применен метод главных компонент (Рисунок 9) [17,18].

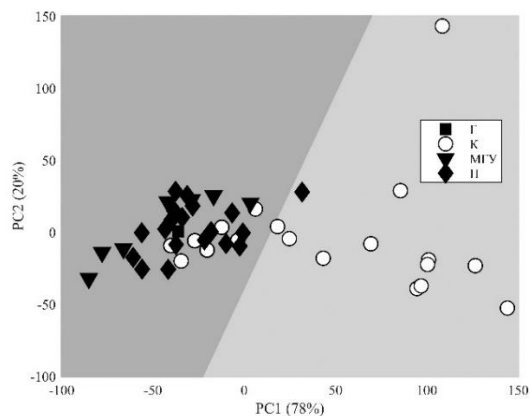


Рисунок 9 - Отображение результатов в координатах первых двух главных компонент. Круги - контрольная группа, квадраты – гидронефроз, треугольники – мегауретер, ромбы – мочеточниковый рефлюкс.

Проведенное исследование показало, что масс-спектрометрический анализ летучих компонентов мочи без пробоподготовки, в состоянии образца «как он есть» потенциально может иметь диагностическое применение.

В **заключении** сформулированы основные выводы диссертационной работы.

III. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

1. Разработан метод лазерного масс-спектрометрического анализа летучих органических соединений, выделяемых жидкими биологическими образцами, обеспечивающий получение результатов без пробоподготовки. Создан ионный источник для анализа ЛОС.

2. Проведен выбор параметров излучения Nd:YAG лазера для создания лазерной плазмы, обеспечивающей эффективную ионизацию ЛОС. Показано, что для разработанного источника ионов достаточна энергия в импульсе Nd:YAG лазера ($\lambda=1.06$ мкм) 250 мкДж при плотности энергии в пятне 35 Дж/см². Определена длительность и спектральный диапазон импульса УФ излучения генерируемой лазерной плазмы.

3. Показано, что основными каналами образования положительных ионов органических соединений под действием излучения лазерной плазмы при атмосферном давлении являются: фотоионизация, реакция передачи протона,

реакция электрофильного присоединения, реакция окисления с последующей ионизацией.

4. Показано, что эффективность образования положительных ионов ЛОС от 2 до 100 раз выше в аргоне по сравнению с азотом и воздухом. Более эффективная ионизация в аргоне обусловлена отсутствием поглощения импульсного УФ излучения с энергией кванта, превышающей потенциал ионизации молекулы H_2O .

5. Определены основные характеристики метода: чувствительность до $4,6 \times 10^4$ отсчетов/ррbv и предел обнаружения от 200 ppt. Сравнение с известными методами ионизации (SIFT и PTR) показывает, что метод APLPI по чувствительности превышает указанные методы. Определена вероятность образования ионов, находящаяся в диапазоне от $7,2 \times 10^{-6}$ до $1,5 \times 10^{-5}$ для ряда аналитов.

6. Получены масс-спектры ЛОС образцов биологических жидкостей животных и человека при комнатной температуре образца в аргоне при атмосферном давлении. На примере анализа образцов мочи показано, что масс-спектры ЛОС содержат информацию о патологических изменениях в организме.

IV. Список публикаций автора по теме диссертационной работы

1. Bukharina A., Pento A., Nikiforov S., Alimpiev S., Simanovsky Y., Grechnikov A., Laser mass spectrometry for biological tissue analysis and pathology identification// 2018 International Conference Laser Optics (ICLO), St. Petersburg, 2018, pp. 469-469.

2. Kochevalina M., Rodionova E., Morozova O., Nikiforov S., Pento A., Bukharina A. Influence of model hepatocarcinoma development time on sick animals' detection by dogs and laser mass spectrometer // CHEMICAL SENSES. OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND, 2020. Vol. 45, № 2. P. 163–163.

3. Bukharina A., Kochevalina M., Pento A., Simanovsky Ya., Rodionova E., Nikiforov S. Laser mass spectrometry of volatile organic compounds for diagnosis of pathological processes // 19th International Conference Laser Optics (ICLO 2020), Saint-Petersburg.

4. Аблизен Р. С., Монастырский М. А., Скоблин М. Г., Пенто А. В., Бухарина А. Б., Никифоров С. М., Макаров А. А. Динамика ионов в атмосферном источнике с

фотоионизацией излучением лазерной плазмы //Журнал технической физики. – 2020. Т. 90. №. 12. С. 1995-2001.

5. Бухарина А. Б., Пенто А.В., Симаковский Я.О., Никифоров С.М. Масс-спектрометрия летучих органических соединений при ионизации излучением лазерной плазмы //Квантовая электроника. 2021. Т. 51. №. 5. С. 393-399.

6. Pento A., Bukharina A., Nikiforov S., Simanovsky Y., Sartakov B., Ablizen R., Fabelinsky V., Smirnov V., Grechnikov A. Laser-induced plasma on a metal surface for ionization of organic compounds at atmospheric pressure // International Journal of Mass Spectrometry. Elsevier, 2021. Vol. 461. P. 116498.

7. Fabelinsky V., Bukharina A., Pento V., Sartakov B., Ablizen R., Simanovsky Ya. Laser Plasma on Metal Target Surface as a Source of Vacuum UV Radiation for Ionizing Organic Molecules in Mass Spectroscopy // Phys. WavePhen. 2021. Vol. 29, № 3. P. 210–220.

8. Kochevalina M. Yu., Bukharina A. B., Trunov V. G., Pento., A. V., Morozova O. V., Kogun' G. A., Simanovsky Ya. O., Nikiforov S. M., Rodionova E. I. Changes in the urine volatile metabolome throughout growth of transplanted hepatocarcinoma // Scientific Reports. Nature Publishing Group, 2022. Vol. 12, № 1. P. 1–10.

V. Список цитируемой литературы

1. Pento A.V. et al. Laser ablation and ionisation by laser plasma radiation in the atmospheric-pressure mass spectrometry of organic compounds // Quantum Electron. 2013. Vol. 43, № 1. P. 55–59.
2. Bukharina A. et al. Laser mass spectrometry for biological tissue analysis and pathology identification // 2018 International Conference Laser Optics (ICLO). IEEE, 2018. P. 469.
3. Ablizen R. et al. Ion Dynamics in an Atmospheric Source with Photoionization by Radiation of Laser Plasma // Technical Physics. Springer, 2020. Vol. 65, № 12. P. 1905–1911.
4. Fabelinsky V.I. et al. Laser Plasma on Metal Target Surface as a Source of Vacuum UV Radiation for Ionizing Organic Molecules in Mass Spectroscopy // Phys. Wave Phen. 2021. Vol. 29, № 3. P. 210–220.
5. Chan W. et al. Absolute optical oscillator strengths for the electronic excitation of atoms at high resolution. III. The photoabsorption of argon, krypton, and xenon // Physical Review A. APS, 1992. Vol. 46, № 1. P. 149.

6. Chan W. et al. Absolute optical oscillator strengths for discrete and continuum photoabsorption of molecular nitrogen (11–200 eV) // *Chemical physics*. Elsevier, 1993. Vol. 170, № 1. P. 81–97.
7. Watanabe K. Ultraviolet absorption processes in the upper atmosphere // *Advances in geophysics*. Elsevier, 1958. Vol. 5. P. 153–221.
8. Hunter E.P.L., Lias S.G. Evaluated Gas Phase Basicities and Proton Affinities of Molecules: An Update // *Journal of Physical and Chemical Reference Data*. 1998. Vol. 27, № 3. P. 413–656.
9. Pento A.V. et al. Laser-induced plasma on a metal surface for ionization of organic compounds at atmospheric pressure // *International Journal of Mass Spectrometry*. Elsevier, 2021. Vol. 461. P. 116498.
10. Бухарина А.Б., Пенто А.В. Пределы обнаружения метода лазерной масс-спектрометрии APLPI // Тезисы докладов Школы-конференции молодых ученых «Прохоровские недели». Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный ..., 2020. № 1.
11. Пенто А.В. et al. Ионизация органических соединений излучением лазерной плазмы в газах при атмосферном давлении. г. Москва, 2021.
12. Bukharina A.V. et al. Mass spectrometry of volatile organic compounds ionised by laser plasma radiation // *Quantum Electron*. 2021. Vol. 51, № 5. P. 393–399.
13. Бухарина А., Пенто А., Аблизен Р. Лазерная масс-спектрометрия летучих органических соединений для применения в постгеномной медицине // Тезисы докладов Школы-конференции молодых ученых «Прохоровские недели». Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный ..., 2019. № 1. P. 73–74.
14. Bukharina A.V. et al. Laser mass spectrometry of volatile organic compounds for diagnosis of pathological processes // 2020 International Conference Laser Optics (ICLO). Saint Petersburg, Russia: IEEE, 2020. P. 1–1.
15. Kochevalina M. et al. Influence of model hepatocarcinoma development time on sick animals' detection by dogs and laser mass spectrometer // *CHEMICAL SENSES*. OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND, 2020. Vol. 45, № 2. P. 163.
16. Kochevalina M.Y. et al. Changes in the urine volatile metabolome throughout growth of transplanted hepatocarcinoma // *Scientific Reports*. Nature Publishing Group, 2022. Vol. 12, № 1. P. 1–10.
17. Бухарина А.Б., Яковлев В., Пенто А.В. Лазерная масс-спектрометрия летучих органических соединений мочи детей с врождёнными уропатиями // Тезисы докладов Школы-конференции молодых ученых «Прохоровские недели». Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный ..., 2021. № 1. P. 103–105.
18. Яковлев В. et al. Анализ спектров летучих органических соединений и биомаркеров повреждения почек в моче у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом // Санкт-Петербургские научные чтения-2019. 2019. P. 338–338.